Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

ZUR BEDEUTUNG DER ZUCKERAUSTAUSCHSTOFFE IN DER PARENTERALEN ENERGIEBEDARFSDECKUNG BEI AKUT UND CHRONISCH NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und dem
Fachbereich Medizin
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von
Karola Wohlgemuth
aus Weißenburg/Bay.

Würzburg, 18. April 1979

1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

ZUR BEDEUTUNG DER ZUCKERAUSTAUSCHSTOFFE IN DER PARENTERALEN ENERGIEBEDARFSDECKUNG BEI AKUT UND CHRONISCH NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und dem
Fachbereich Medizin
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von
Karola Wohlgemuth
aus Weißenburg/Bay.

Würzburg, 18. April 1979

Referent: Prof. Dr. med. A. Heidland

Korreferent: Prof. Dr. med. A. H. Kühn

Dekan: Prof. Dr. med. O. Schrappe

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 2. 1980

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Würzburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	EINLEITUNG	1
2.0	PROBANDEN UND METHODE	5
2.1.	Probanden	5
2.2.	Methoden	6
2.2.1.	Untersuchungsablauf	6
2.2.2.	Labormethoden	8
2.3.	Statistik	10
3.0	ERGEBNISSE	11
4.0	DISKUSSION	11
5.0	ZUSAMMENFASSUNG	29
6.0	ANHANG (Tabellen und Abbildungen)	
7.0	LITERATUR	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0143

1.0 EINLEITUNG

Eine optimale parenterale Ernährung in der Nephrologie wie in anderen medizinischen Fachdisziplinen bedeutet Verabreichung von Nähr- und Baustoffen, von Vitaminen, Spurenelementen, Wasser und Elektrolyten in adäquater Menge und Form. Während die Richtlinien bedarfsorientierter Wasser- und Elektrolytzufuhr bei akutem und chronischem Nierenversagen als Basistherapie allgemein anerkannt sind, müssen im Rahmen der Energiebedarfsdeckung krankheitsbedingte Alterationen des Endokrinums und verschiedener physiologischer Regelkreise berücksichtigt werden, die den Stoffwechsel negativ beeinflussen.

So findet sich als bedeutsame endokrinologische Veränderung in der Niereninsuffizienz eine schwere Sympathicopathie mit Verarmung der synaptischen Vesikel an Noradrenalin bei deutlich erhöhtem Plasma-Katecholaminspiegel (1). Offenbar durch eine beta-adrenerge Stimulation der alpha-Zellen des Pankreas resultiert daraus ein Anstieg des Glukagonspiegels mit seinen bekannten biochemischen Konsequenzen: Aktivierung der Glykogenolyse, Stimulation der Gluconeogenese aus glucoplastischen Aminosäuren auf Kosten der Eiweißsynthese (2).

Der Anstieg des Katecholaminspiegels begünstigt auch die Mobilisierung der Lipasekinase, so daß beim akuten und chronischen Nierenversagen mit einer Aktivierung der Lipolyse und konsekutivem Anstieg der freien Fettsäuren, des Glycerins und der Ketonkörper gerechnet werden muß (2).
Die bestehende Störung des Proteinstoffwechsels wird darüber hinaus verdeutlicht durch insuffizienzbedingte renale Aminosäureverluste (3) und den für die Urämie gefundenen allgemeinen Mangel an essentiellen Aminosäuren bei gleichzeitiger Vermehrung der nichtessentiellen (3, 4, 5).

KULT und Mitarbeiter deckten weiterhin einen plasmatischen Mangel an einzelnen Spurenproteinen wie Präalbumin und Transferrin und eine Störung im Komplementsystem auf (6, 7).
Nimmt man dazu die Befunde einer gestörten Funktion der leukozytären Phagozytose (8, 9), der antibakteriellen Eigenschaft des Serums (8) und der zellgebundenen Immunabwehr (9, 10), ergibt sich das Bild einer deutlichen Schwäche der Infektabwehr bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz.

Die Verabreichung der acht klassischen essentiellen Aminosäuren und des für den Urämiker essentiellen L-Histidins führt zu einer deutlichen Besserung des beeinträchtigten Proteinstoffwechsels. Serumtransferrin und Präalbumin normalisieren sich, die Störung im Komplementsystem wird meßbar geringer (11, 12). Eine langfristige Aminosäuresubsitution bewirkt ferner eine echte Körpergewichtszunahme, eine Besserung der renalen Anaemie und ein Absinken des erhöhten anorganischen Serumphosphats (2, 11, 12). Nach BERGSTRÖM und Mitarbeitern (5) läßt sich dadurch auch eine positive Stickstoffbilanz und eine Abnahme des Harnstoffstickstoff-Kreatininquotienten über längere Zeit erreichen, trotz progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion. All diese Befunde, durch eine Vielzahl weiterer Untersuchungen untermauert, ließen die essentiellen Aminosäuren zum heute allgemein empfohlenen Therapiekonzept der Niereninsuffizienz werden.

Die essentiellen Aminosäuren können aber nur dann ihre positiven Wirkungen entfalten, wenn dem Organismus gleichzeitig ausreichende Mengen von Kalorienträgern zugeführt werden. Nur dann wird verhindert, daß ein wesentlicher Anteil der verabreichten Aminosäuren im Rahmen der Gluconeogenese verloren geht.

Bei der Auswahl der Kohlehydrat-Energieträger muß nun die in der Niereninsuffizienz bestehende Glucoseverwertungsstörung berücksichtigt werden. Diese Störung, deren Ursachen noch nicht völlig geklärt sind, manifestiert sich trotz erhöhter Insulinkonzentration im Blut (13) und macht die alleinige Glucosegabe im Rahmen der Energiebedarfsdeckung problematisch. Theoretisch bieten sich deshalb die Zuckeraustauschstoffe als Alternative an. Da systematische Untersuchungen über ihre Verwendbarkeit in der Infusionstherapie bislang fast ausschließlich bei gesunden Probanden durchgeführt wurden, sollen im folgenden Akuteffekte dieser Substanzen bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz beschrieben und verglichen werden. Dazu wurde ein Kollektiv von insgesamt 30 Patienten untersucht.

In einem 4-stündigen Infusionszeitraum, dem sich eine ebenso lange Nachbeobachtungsperiode anschloß, erhielten jeweils sechs Probanden parenterale Gaben von Glucose, Fruktose und Xylit als Monosubstanzen sowie deren Mischlösung und essentielle Aminosäuren. Zur Klärung der Wertigkeit der "Ersatzzucker" in der Niereninsuffizienz wurde während des gesamten Untersuchungszeitraumes wiederholt venöses Blut entnommen und daraus neun verschiedene, uns relevant erscheinende Stoffwechselparameter bestimmt.

2.0 PROBANDEN UND METHODE

2.1 Probanden

Die Untersuchungen erfolgten an 30 überwiegend chronisch niereninsuffizienten Patienten im Alter von 22 bis 72 Jahren, deren Einverständnis nach Aufklärung vorlag. Zwei Drittel der Probanden waren männlichen, ein Drittel weiblichen Geschlechts.

Die ätiologische Aufschlüsselung des Nierenversagens ergab am häufigsten, nämlich bei 14 Patienten, eine chronische Glomerulonephritis, gefolgt von acht Fällen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz bei chronischer Pyelonephritis. Bei zwei Probanden lag ein schwerer Phenacetinabusus mit dem histologischen Bild einer interstitiellen Nephritis vor. Eine Anlagestörung des Nierenparenchyms (familiäre Zystenniere, Nierenhypoplasie) fand sich in zwei Fällen. Bei einem der Untersuchten wurde ein Kimmelstiel-Wilson-Syndrom diagnostiziert, bei einem weiteren vaskulär bedingte Schrumpfnieren bei Arteriolosklerose im Rahmen einer essentiellen Hypertonie. Eine eingeschränkte Nierenfunktion bei akuter Glomerulonephritis fand sich bei einem Probanden;

schließlich noch ein Fall von postoperativem akutem Nierenversagen nach Resektion eines Harnblasencarcinoms.

Das Ausmaß der Niereninsuffizienz zeigte sich an den glomerulären Filtrationsraten, die zwischen 3,7 ml/min und 23 ml/min lagen. Der Grad der Azotämie war mit Harnstoff-N-Werten zwischen 40 mg/dl und 214 mg/dl und Kreatininwerten von 4,6 mg/dl bis 25 mg/dl gekennzeichnet. Befunde einer renalen Anaemie mit Hb-Werten zwischen 6,5 g % und 12 g %, Erythrozytenzahlen von 2,1 Mill./mm^3 bis 4,0 Mill./mm^3 fanden sich bei 25 der Untersuchten. Erhöhte Blutdruckwerte wiesen 19 Patienten auf.

2.2. Methoden

2.2.1. Untersuchungsablauf

Das Patientenkollektiv wurde je nach infundierter Substanz in fünf Gruppen zu je sechs Probanden aufgeteilt. Gruppe I erhielt 0,6 g/kg/Std. einer 40%-igen Glucoselösung; Gruppe II 0,5 g/kg/Std. einer 40%-igen Fruktoselösung; Gruppe III 0,3 g/kg/Std. einer 40%-igen

Xylitlösung; Gruppe IV 0,7 g/kg/Std. einer 24 %-igen Mischlösung (Glucose-Fruktose-Xylit im Mischungsverhältnis 1 : 2 : 1); Gruppe V erhielt zum Vergleich 0,06 g/kg/Std. essentielle Aminosäuren und Histidin.
Der Infusionsbeginn war jeweils um 7 Uhr morgens. Die Patienten waren nüchtern, die letzte Nahrungsaufnahme lag 10 bis 12 Stunden zurück. Das Trinken von Mineralwasser während des Untersuchungszeitraumes war erlaubt. Die Lösungen wurden über einen zentralen Venenkatheter zugeführt, um Reizungen der peripheren Venenwände durch die hochprozentigen Flüssigkeiten zu verhindern. Die jeweiligen Blutentnahmen erfolgten über eine am Handrücken gelegte Braunüle. Um eine genaue Dosierung und eine konstante Infusionsgeschwindigkeit sicherzustellen, wurden Dosierpumpen (Infusomat, Braun Melsungen) verwendet.
Der Infusionszeitraum erstreckte sich über vier Stunden, daran schloß sich eine ebenso lange Nachbeobachtungsperiode an. Venöse Blutentnahmen zur Bestimmung von Glucose, Lactat, Pyruvat, LDH, Bilirubin, Harnsäure, Cholesterin, Triglyceriden und pH-Wert erfolgten vor Versuchsbeginn, nach 60, 120, 240, 300 und 480 Minuten.

2.2.2. Labormethoden

Die Konzentration der Blutglucose wurde noch am Versuchstag im Autoanalyser der Fa. Technicon mit o-Toluidin-Eisessig-Reagenz bestimmt (14). Die Ermittlung des venösen pH-Wertes erfolgte sofort nach Blutentnahme mit der Astrup-Methode im Mikro-Blutgas-Analysator Gas Check AVL. Für die Bestimmung der restlichen Parameter am folgenden Tag wurde das durch Zentrifugation gewonnene Serum teils eingefroren, teils im Kühlschrank aufbewahrt.
Der Lactat- und Pyruvatgehalt im Serum wurde enzymatisch mit LDH unter Verwendung einer Testkombination der Fa. Boehringer ermittelt (15, 16). Die LDH wurde mit "optimierter Standard-Methode" nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (17) bestimmt. Die Messung des Gesamt-Bilirubins im Serum erfolgte mit Bilirubin 'Rapid' der Firma Roche, wobei Bilirubin mit 2,4-Dichloranilin zu einem Azofarbstoff kuppelt, dessen Farbintensität der Bilirubinkonzentration proportional ist (18). Die Bestimmung des anorganischen Phosphats im Serum beruhte auf Angaben der Fa. Harleco/Belgien, ausgehend von der von FISKE und SUBBAROW angegebenen Methode (19). Der Harnsäurewert wurde mit Hilfe von Phospor-

wolframsäure ermittelt (20), wobei Harnsäure unter Bildung eines blauen Farbstoffes reduziert wird. Die Messung der Triglyceridkonzentration folgte dem Prinzip der alkoholischen Verseifung mit äthanolischer KOH im LKB 8600 der Fa. Boehringer (21). Ausgehend von der von LIEBERMANN-BURCHARD angegebenen Methode (22, 23) wurde der Cholesteringehalt des Serums ermittelt. Danach entstehen bei der Behandlung von Cholesterin mit Essigsäure-Anhydrid und konzentrierter Schwefelsäure im wasserfreien Milieu polymere ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit intensiver blau-grüner Farbe. Die Farbintensität der anfallenden Lösungen ist der Cholesterinkonzentration proportional.

Die Abbildungen zeigen die Mittelwerte und, aus Gründen der besseren Übersicht, die Mittelpunktsabweichungen (SEM) von jeweils sechs Probanden.

2.3. Statistik

Der Mittelwert einer beobachteten Reihe ist ein Annäherungswert. Nach dem Gaus'schen Axiom errechnet er sich aus:

$$M = \frac{\sum a}{n}$$

wobei M den Mittelwert,

$\sum a$ die Summe der Einzelbeobachtungen und

n die Zahl der Versuche bedeutet.

Wenn d die Abweichung der Einzelbeobachtung vom Mittelwert M der Versuchsreihe ist, so ergibt sich für den mittleren Fehler σ der Reihe

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (d^2)}{n - 1}}$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes ($\pm$ SEM) errechnet sich aus:

$$SEM = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

SEM = standard error of the mean

Die Signifikanzberechnung für gepaarte und ungepaarte Stichproben wurde mittels des t-Testes (student-Verteillung, Dokumenta Geigy, 1969, S. 32 und 175) durchgeführt.

3.0 ERGEBNISSE

Kohlehydratstoffwechsel:
Auf die Blutglucosekonzentration (Abb. 1) hatte nur Glucose einen signifikanten Einfluß, wobei im Einzelfall Steigerungen auf über 500 mg/dl beobachtet wurden. Dramatisch erwies sich auch im Einzelfall das erhebliche Absinken des Blutzuckerspiegels vier Stunden nach Absetzen der Glucoseinfusion. Einen allerdings unbedenklichen Anstieg des Blutglucosegehaltes zeigte auch die Mischlösung während ihrer Applikation; Zeichen einer reaktiven Hypoglykämie fehlten jedoch.

Die Zuckeraustauschstoffe übten weder während noch nach ihrer Infusion einen relevanten Effekt aus. Auch der Einfluß der essentiellen Aminosäuren war insgesamt unbedeutend. Der vier Stunden nach Infusionsende gefundene Blutglucosewert überschritt den Nüchternwert lediglich um knapp 20 mg/dl.

Hinsichtlich des Lactatgehaltes im Serum (Abb. 2) zeigten alle Kohlehydratlösungen während des Infusionszeitraumes eine ansteigende Tendenz, jedoch wurde der Normbereich nicht bzw. bei den Zuckeraustauschstoffen im Einzelfall

nur unwesentlich überschritten. Vergleicht man die Lactatwerte am Ende der Versuchszeit mit den Ausgangswerten, so sind diese im Fall der Glucose nahezu identisch.
Für Fruktose ergibt sich dagegen ein Unterschreiten des Nüchternwertes um ein Drittel.
Auch die Mischlösung führte zu einem deutlicheren Anstieg des Lactatgehaltes, von 1,1 mMol/l auf 2,5 mMol/l, jedoch mit rascher Normalisierung nach Infusionsende.
Auffallend am Verhalten des Lactatspiegels unter Xylit war, daß die Erhöhung auch in der Nachbeobachtungsperiode bestehen blieb.

Demnach blieben also die Zuckeraustauschstoffe ohne wesentlichen Einfluß auf die Blutglucose-Konzentration und der Lactatspiegel wurde nur von Xylit und der Mischlösung deutlicher tangiert.

Messungen des Pyruvatgehaltes im Serum (Abb. 3) ergaben, daß Glucose, Fruktose und Mischlösung während der gesamten Versuchszeit keine relevanten Änderungen bewirkten. Unter Xylit registrierten wir einen mäßigen Abfall der Pyruvatkonzentration, wobei der Ausgangswert am Ende der Nachperiode wieder erreicht war.

Für den Lactat-Pyruvat-Quotienten (Abb. 4) folgte daraus im Fall von Glucose und Fruktose ein kontinuierlicher geringfügiger Anstieg während der gesamten Versuchsdauer. Der stärkste Effekt fand sich auch hier bei Xylit mit einer Erhöhung des Quotienten von 18 auf 53 während der Infusion und abfallender Tendenz nach Infusionsende. Prinzipiell das gleiche Verhalten zeigte der Quotient bei der Mischlösung. Allerdings war sein Anstieg hier weniger ausgeprägt.

Bei Messung der LDH-Aktivität im Serum ergab sich ein deutlicher Abfall von 267 U/l auf 158 U/l während der Glucoseinfusion. In der Nachperiode wurde zwar wieder ein Anstieg deutlich, der Ausgangswert blieb aber unterschritten. Alle anderen infundierten Lösungen übten keinen relevanten Effekt aus.

pH-Wert:
Bei unseren Untersuchungen verhielten sich alle Zucker hinsichtlich des venösen Blut-pH (Abb. 5) relativ neutral. Lediglich Xylit führte zu einem Absinken.

Fettstoffwechsel:

Die Triglyceridkonzentration im Serum (Abb. 6) wurde während der Fruktosegabe so gut wie nicht beeinflußt. Nach Absetzen der Infusion zeigte sich ein insignifikanter Anstieg. Bei Glucose und Xylit registrierten wir während ihrer Verabreichung einen geringen Abfall des Serumtriglyceridgehaltes, der im Fall der Glucose auch in der Nachperiode weiterbestand. Die deutlichste Konzentrationsabnahme fand sich noch bei der Mischlösung, wobei der niedrigste Wert 60 Minuten nach Absetzen der Infusion gemessen wurde.

Hinsichtlich des Cholesterinspiegels bewirkte die Glucose ein irrelevantes Absinken, wobei in der Nachperiode die Ausgangswerte wieder erreicht waren. Ein analoges Verhalten zeigte die Mischlösung. Auch unter Xylit fiel der Cholesterinspiegel insignifikant und blieb auch nach Infusionsende erniedrigt. Völlig unbedeutende Konzentrationsbewegungen fanden sich während und nach Fruktosegabe. Insgesamt zeigte sich also bei keiner der verabreichten Lösungen ein wesentlicher Effekt.

Anorganisches Serumphosphat:

Alle vier Kohlehydratlösungen bewirkten ein Absinken des anorganischen Phosphats im Serum (Abb. 7). Die abfallende Tendenz war jedoch unter den essentiellen Aminosäuren am stärksten ausgeprägt und hielt auch am längsten an. So wurden vier Stunden nach Infusionsende noch deutlich erniedrigte Werte gemessen. Dagegen wiesen die Zuckerlösungen bei Versuchsende wieder Werte auf, die den Ausgangskonzentrationen entsprachen bzw. sie, im Fall der Fruktose, geringfügig überschritten.

Betrachtet man die Zucker gesondert, so wurde der Serumphosphatgehalt von Laevulose am geringsten, von Xylit am deutlichsten beeinflußt. Auch in der Nachperiode zeigte Xylit ein differentes Verhalten, indem bereits nach 60 Minuten der Ausgangswert wieder erreicht war. Bei den anderen Kohlehydratlösungen kam es zu einer langsamen Normalisierung innerhalb der nächsten Stunden.

Harnsäure:

Hinsichtlich der Serumharnsäure (Abb. 8) erlauben unsere Untersuchungen keine verbindlichen Aussagen, da alle Probanden bis 24 Stunden vor Versuchsbeginn unter Allopurinol standen. Will man trotz dieser Einschränkung

auf die Befunde eingehen, so kann man bei den Zuckeraustauschstoffen und der Mischlösung zumindest eine ansteigende Tendenz des Harnsäurespiegels erkennen, während die Glucose ohne jeden Effekt blieb.

Gesamtbilirubin:
Einen nennenswerten Einfluß auf das Serumbilirubin übten nur die Zuckeraustauschstoffe aus. Xylit führte zu einem Anstieg von 0,4 mg/dl auf 0,8 mg/dl während der Infusion und zu raschem Rückgang in der Nachperiode.

4.0 DISKUSSION

Vorausgeschickt sei eine conditio sine qua non: die "Ersatzzucker" stellen grundsätzlich nur dann eine echte Alternative zur Glucose, dem physiologischen Kohlehydrat dar, wenn sie deren Stoffwechsel- und Bausteinfunktionen übernehmen können, ihre Umsatzkapazität in der Größenordnung von Glucose liegt und ihre Metabolisierung auch bei vorliegender Glucoseverwertungsstörung nicht eingeschränkt ist. Nach MATZKIES (24) werden 99,3 % einer zugeführten Fruktosemenge bzw. 84,4 % einer infudierten Xylitmenge verwertet, sofern eine Höchstdosierung von 17,5 g/Std. nicht überschritten wird (25).
Das Hauptumsatzorgan der Zuckeraustauschstoffe ist die Leber, Glucose dagegen kann ubiquitär verwertet werden. Sowohl Fruktose als auch Sorbit und Xylit münden in die Hauptbahnen des Glucosestoffwechsels ein, können damit - zumindest theoretisch - die Glucose als Energie- und Bausteinliegeranten ersetzen.
Am Modell der perfundierten Rattenleber konnte FÖRSTER (26) nachweisen, daß die "Ersatzzucker" vorwiegend zu Glucose und Lactat verstoffwechselt werden. Die Energieversorgung der obligat glucoseabhängigen Gewebe wäre

damit, allerdings über einen energieverbrauchenden Umweg, sichergestellt.
Schließlich ist auch beim urämischen Patienten mit herabgesetzter Glucosetoleranz die Verwertung von Fruktose und Xylit nicht eingeschränkt (27, 28). All diese Befunde erlaubten es uns erst, Zuckeraustauschstoffe in der Niereninsuffizienz einzusetzen und Stoffwechselwirkungen dieser Substanzen zu untersuchen.

Von den sechs Patienten, denen wir Glucose infundierten - keiner hatte einen uns bekannten klinisch manifesten Diabetes mellitus - reagierten alle mit Blutzuckerwerten über 200 mg/dl, die 300 mg/dl-Marke wurde immerhin von vier Patienten, z.T. erheblich, überschritten. Damit bestätigte sich auch bei unserem Kollektiv die Glucoseverwertungsstörung der Niereninsuffizienz. SCHMID'S (29) Nachweis einer ausreichenden Insulinmenge in der Urämie macht ein Mißverhältnis zwischen Quantität und Aktivität des Hormons wahrscheinlich (13). Dabei läßt sich die Frage nach der Ursache dieser Störung - Inhibitoren, Insulinantikörper - bisher nicht beantworten. Ebenso bleibt die Bedeutung sog. Urämiegifte unklar. Immerhin haben Tierversuche gezeigt, daß vor allem Harn-

stoff und Guanidin-Bernsteinsäure eine Störung der Glucosetoleranz bewirken (30, 31).

Betrachtet man den Einfluß der Zuckeraustauschstoffe und auch der Mischlösung auf den Blutglucosespiegel, so finden sich hier nur unwesentliche Veränderungen. Unsere Befunde unterscheiden sich damit nicht von früheren, an gesunden Probanden gewonnenen Ergebnissen (32, 33, 34). Wie dieses Phänomen zu deuten ist, werden die Zuckeraustauschstoffe doch zum großen Teil in der Leber zu Glucose metabolisiert und benötigen von da an Insulin für den weiteren Umsatz, ist noch unklar, zumal sie zu keiner wesentlichen Abweichung des Insulinspiegels führen (29). Die entscheidenden Mechanismen müssen anderer Art sein. Ob dies eine Hemmung der Glykolyse durch Akkumulation von Metaboliten, z.B. Fructose-1-Phosphat, ist (35), oder ob der von RANDLE und Mitarbeitern (36) geforderte Glucose-Fettsäure-Zyklus wirksam ist, wonach ein Absinken der Fettsäurekonzentration die periphere Glucoseverwertung steigert, bleibt offen.

Wenn auch eine letzte Erklärung für den nur wenig veränderten Blutzuckerspiegel trotz erhöhter Bildungsrate fehlt, sollte man diese Tatsache bei vorliegender Glucoseverwertungsstörung nützen und sich nicht in die Ge-

fahr von Hyperglykämie und hyperosmolarem Koma bei alleiniger Glucoseinfusion begeben. Dieser drohenden Komplikation könnte man zwar durch entsprechende Insulinabdeckung begegnen. Da in der Niereninsuffizienz aber kein quantitativer Insulinmangel vorliegt und weiterhin die Forderung besteht, die ohnehin schon vielschichtige Therapie nicht noch komplexer zu gestalten, ist von der alleinigen Glucosegabe, zumindest wenn der Blutzuckerspiegel 300 mg/dl überschreitet (2), abzuraten. Nicht zuletzt aus immunologischen Gründen - Provokation einer Insulinantikörperbildung - sollte bei der Alternative "Glucose mit Insulin" oder "Fructose bzw. Xylit ohne Insulin" letzteres bevorzugt werden (33).

Von verschiedenen Seiten wurde vor möglichen Lactatazidosen vor allem in Verbindung mit Fruktoseinfusionen gewarnt (37, 38, 39, 40). Eine Reihe von Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden ließen diese Befürchtungen aber als nicht gerechtfertigt erscheinen (33, 34), sofern bestimmte Zufuhrraten nicht überschritten werden. Wenn KELLER und FROESCH (41) bei einer einmaligen parenteralen Fruktosegabe von 0,5 g/kg einen den Ausgangswert um das 3-fache überschreitenden Lactatwert finden, so ist dies der Art und Menge der Zufuhr zuzuschreiben. Denn FÖRSTER und Mit-

arbeiter (34) registrierten bei einer Dosierung von 0,25 g/kg/Std. praktisch keine veränderten Serumlactatspiegel.

Auch wir konnten bei der von uns gewählten Dosierung von Fruktose (0,5 g/kg/Std.) und Xylit (0,3 g/kg/Std.) keinen relevanten Anstieg messen. Die Gefahr einer metabolischen Azidose, besonders deletär für den niereninsuffizienten Organismus mit seiner praeexistenten Azidoseneigung, scheint unseren Befunden zufolge also nicht zu bestehen. Den immer wieder berichteten deutlicheren Einfluß der Fruktose auf den Lactatgehalt (26, 32, 33, 34) fanden wir bei unserem Patientenkollektiv allerdings nicht. Fruktose und Xylit verhielten sich während des Infusionszeitraumes weitgehend identisch. Erst in der Nachperiode zeigte sich ein differentes Verhalten insofern, als es im Fall von Xylit nicht zu einem Absinken der erhöhten Lactatwerte kam.

Die Pyruvatkonzentration im Serum nahm unter Xylitinfusion ab, während alle anderen Kohlehydratlösungen einen mäßigen Anstieg bewirkten. Dieser Abfall unter Xylit wurde auch bei gesunden Probanden beobachtet und als Ausdruck eines veränderten Redoxpotentials des Leberzytoplasmas gedeutet (26).

Bei der Berechnung des Lactat-Pyruvat-Quotienten zeigte Xylit dann erwartungsgemäß auch den stärksten Effekt mit einem Anstieg von 18 auf 53 während des Infusionszeitraumes. Da auch in der Insulinhypoglykämie eine erhöhte Lactatkonzentration gemessen wird, wird man diese zusammen mit dem erhöhten Lactat-Pyruvat-Quotienten ganz allgemein als Merkmal eines gesteigerten Kohlehydratumsatzes ansehen müssen (26).

Auch hinsichtlich des venösen Blut-pH nahm Xylit bei unseren Untersuchungen eine Sonderstellung ein, indem es ein Absinken bewirkte, dessen Ursache uns nicht bekannt ist. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang mit der bekannten starken Kaliurese unter Xylitinfusion (34). Da wir in Anbetracht der Hyperkaliämieneigung unseres Patientengutes keine Kaliumsubstitution durchführten, wäre ein zellulär-plasmatischer Austausch zwischen Kalium- und Wasserstoffionen, mit entsprechender Verschiebung des pH-Wertes, zumindest denkbar. Auch daß wir bei einem Patienten die Xylitinfusion wegen Übelkeit und Brechreiz abbrechen mußten, erinnert an die von FÖRSTER und Mitarbeitern vermutete intrazelluläre Kaliumverarmung unter Xylitinfusion mit entsprechender klinischer Symptomatik (34).

Der Anstieg des Serumharnsäurespiegels unter Fruktose- und vor allem Xylitinfusionen bei gesunden Probanden ist bekannt, desgleichen seine Unbeeinflußbarkeit durch Glucose (32, 34, 42). Eine Bestätigung dieser Befunde durch unsere Untersuchung ist nur mit Einschränkung möglich, da unsere Patienten bis 24 Stunden vor Versuchsbeginn unter Allopurinol standen. Dennoch fanden auch wir, zumindest tendenziell, identische Verhältnisse. Glucose übte keinerlei Effekt aus, unter Mischlösung stieg der Harnsäurespiegel am deutlichsten, um immerhin knapp 1 mg/dl.

Da der Harnsäureanstieg durch Allopurinol unterdrückbar ist (26, 43), kann man von einer gesteigerten Neusynthese ausgehen (26). Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Ob es zu einem Abbau präformierter Purine in der Leber (44, 45) kommt oder ob eine gesteigerte Bildung von Ribosephosphat mit der Folge einer vermehrten Purinbiosynthese ursächlich eine Rolle spielt (26, 33), bleibt offen. Insgesamt spielt jedoch ein möglicher Harnsäureanstieg unter Zuckeraustauschstoffen für den niereninsuffizienten Patienten eine untergeordnete Rolle, da er wegen seiner Hyperurikämie ohnehin einer Urikostatikatherapie zugeführt wird.

Ein bisher in seinen Ursachen ungeklärter Anstieg des Serumbilirubingehaltes unter Kohlehydratzufuhr wurde wiederholt beschrieben (34, 42). Auch wir konnten eine, allerdings völlig unerhebliche, Erhöhung registrieren, die unter Xylitinfusion mit einem Anstieg des Serumbilirubins von 0,4 mg/dl auf 0,8 mg/dl noch am deutlichsten war.

Von allen infundierten Substanzen darf nach unseren Untersuchungsergebnissen ein günstiger, wenn auch mäßiger Einfluß auf die Hyperphosphatämieneigung des niereninsuffizienten Organismus erwartet werden. Während Xylit von den Zuckerlösungen die deutlichste Wirkung zeigte, analog früheren Versuchsbefunden (32, 34), waren insgesamt die essentiellen Aminosäuren am effektivsten, sowohl hinsichtlich Ausmaß als auch Dauer der Senkung. In keinem Fall kam es jedoch zu hypophosphatämischen Werten.

Die Befunde von FÖRSTER und Mitarbeitern (34), wonach Fruktose, Xylit und Glucose, letztere allerdings stark verzögert, einen deutlichen Anstieg der Serumtriglyceride während ihrer Applikation bewirken, konnten wir nicht verifizieren. Bei allen verabreichten Kohlehydratlösungen registrierten wir im Infusionszeitraum einen insignifikanten Abfall. Erst am Ende der Versuchszeit

wurde bei Fruktose ein mäßiger Anstieg der Triglyceridkonzentration im Serum deutlich. Da die erwähnten Autoren einen signifikanten Anstieg frühestens nach 12-stündiger Infusion beobachteten, war der von uns gewählte Zeitraum von vier Stunden wohl zu kurz, um relevante Veränderungen zu messen, zumal auch andere Verfasser bei analogen Versuchszeiten und gesunden Probanden die von uns registrierten Konzentrationsbewegungen der Triglyceride vorfanden (32).

Die Sympathicopathie der Niereninsuffizienz mit erhöhten plasmatischen Katecholaminwerten wurde schon erwähnt. Entsprechend ihrem Ausmaß muß im Rahmen des Fettstoffwechsels mit einer Zunahme der Lipolyse gerechnet werden. So sind urämisch Kranke bei verminderten Fettdepots um durchschnittliche 20 % untergewichtig (46). Mit der verstärkten Lipolyse geht die Gefahr einer Ketonämie einher. Den Zuckeraustauschstoffen wird nun eine antiketogene Wirkung zugeschrieben (47), die möglicherweise im Zusammenhang steht mit einer gesteigerten hepatischen Reveresterungsrate von freien Fettsäuren durch vermehrten Anfall von Glycerin-1-Phosphat (27, 47). Weiterhin konnten SCHULTIS und GESER (48) für die posttraumatische Phase, die hinsichtlich des katabolen Stresses einen

Vergleich mit der Niereninsuffizienz gestattet, einen gegenüber Glucose um 100 % höheren N-sparenden Effekt von Xylit nachweisen.
Sieht man diese für den niereninsuffizienten Patienten günstigen Wirkungen der Zuckeraustauschstoffe zusammen mit unseren Befunden, die keinerlei Hinweis auf ernstzunehmende negative Stoffwechselwirkungen dieser Substanzen ergaben, gleichzeitig jedoch ihren vorteilhaften Einsatz bei gestörter Glucosetoleranz zeigten, erscheint ihre parenterale Verabreichung in der Niereninsuffizienz gerechtfertigt, sofern bestimmte Dosierungsrichtlinien eingehalten werden und die im Akutversuch gewonnenen Ergebnisse auf die chronische Medikation übertragbar sind.

Im Rahmen der Energiebedarfsdeckung hat eine langfristige hochkalorische Kohlenhydratzufuhr aber auch Nachteile. Einer davon ist die mögliche Hypophosphatämie, vor allem bei Glucoseinfusion, aber auch bei der Gabe von "Ersatzzucker" (13, 14). Dadurch kann es, über ein intraerythrozytäres Absinken des Gehaltes an energiereichen Phosphaten, zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve kommen (35). Weiterhin mag sich, vor allem beim niereninsuffizienten Patienten mit übernormalem Extrazellulärvolumen (46) das große Wasserangebot und die osmotische Wirkung der Zucker negativ auswirken.

Hier bietet die Zufuhr von Fettemulsionen zum einen die Möglichkeit, die häufige Hypophosphatämie und einen Mangel an essentiellen Fettsäuren zu vermeiden, zum anderen die tägliche Kalorienzahl gefahrlos zu erhöhen, zumal nach KULT (2) ihr Einsatz in der Urämie bei vernünftiger Dosierung mit keinen Nachteilen verbunden ist, ja sogar negative Stickstoffbilanzen durch zusätzliche Fettkalorien deutlich gebessert werden konnten. Durch neuere Untersuchungen verlieren auch häufig zitierte Einwände gegen den Einsatz von Fettemulsionen - Gefahr der Mikrothrombosierung in der Lungenstrombahn, RES-Blockade durch Fettablagerung - an Bedeutung (49, 50).

Wenn auch ein Teil des Energiebedarfes beim Niereninsuffizienten gefahrlos, ja sogar günstig mit Fettkalorien gedeckt werden kann, bleibt die Kohlehydratzufuhr unverzichtbar, nicht zuletzt um die positiven Wirkungen der verabreichten essentiellen Aminosäuren nicht zu gefährden.

Wir konnten mit unserer Untersuchung bestätigen, was FÖRSTER und Mitarbeiter (33, 34) bei gesunden Probanden fanden, daß nämlich bei vernünftiger Dosierung mit keinerlei negativen Stoffwechselwirkungen der Zuckeraustauschstoffe zu rechnen ist, die viel diskutierten Nebenwirkungen - Erhöhungen von Lactat, Bilirubin, Harnsäure - dann ohne praktische Bedeutung bleiben und die Verträglichkeit dieser Substanzen gut ist. Dennoch sollte auf die Vorzüge einer Glucosegabe auch in der Niereninsuffizienz nicht verzichtet werden. Immerhin ist Glucose das Kohlehydrat, das von sämtlichen Organen des menschlichen Körpers umgesetzt werden kann, was für Fruktose nur beschränkt und für Polyole wie Xylit schon gar nicht zutrifft (35). Werden die Zuckeraustauschstoffe zum großen Teil auch zu Glucose metabolisiert, bedeutet dies doch immer einen energieverbrauchenden Umweg.
Andererseits hat unsere Untersuchung die Problematik einer alleinigen Glucoseapplikation verdeutlicht. Bei einem Teil der Patienten manifestierte sich eine nicht mehr tolerable Hyperglykämie. Hier gestattet die kombinierte Verabreichung von Glucose mit Zuckeraustauschstoffen die Zufuhrrate der einzelnen Substanzen gering zu halten und damit dosisabhängige Nebenwirkungen mit Sicherheit zu vermeiden, ohne auf die Vorteile der Einzelkomponenten zu verzichten.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit galt es, Stoffwechselwirkungen von Glucose, Fruktose und Xylit - verabreicht als Monosubstanzen und in Kombination - sowie von essentiellen Aminosäuren bei 30 niereninsuffizienten Patienten aufzuklären. Hierfür wurde eine Reihe von laborchemischen Parametern gemessen: Blutglucose, Lactat, Pyruvat, LDH, pH-Wert, Bilirubin, Phosphat, Cholesterin und Triglyceride.

Die Bestimmung der Blutglucosekonzentration ergab bei zwei Drittel der Patienten, denen Glucose infundiert wurde, ein Überschreiten der 300 mg/dl-Marke und damit eine nicht mehr tolerable Hyperglykämie. Dagegen ließen die Zuckeraustauschstoffe und die Mischlösung den Blutzuckerspiegel weitgehend unbeeinflußt.

Hinsichtlich des Lactatgehaltes im Serum zeigten alle Kohlehydratlösungen während ihrer Applikation eine ansteigende Tendenz, wobei der Normbereich in keinem Fall wesentlich überschritten wurde. Nur bei Xylit blieben die erhöhten Serumwerte auch nach Infusionsende bestehen.

Auch bei der Messung der Pyruvatkonzentration im Serum fand sich unter Xylitinfusion ein differentes Verhalten mit Absinken des Pyruvatspiegels, während alle anderen Zuckerlösungen einen mäßigen Anstieg bewirkten.
Der Lactat-Pyruvat-Quotient wurde folglich dann auch von Xylit am stärksten tangiert. Er stieg im Infusionszeitraum von 18 auf 53.

Eine Sonderstellung nahm Xylit auch hinsichtlich des venösen Blut-pH-Wertes ein, der unter diesem Zuckeraustauschstoff absank.

Eine deutliche Beeinflussung der LDH-Aktivität im Serum fand sich nur während der Glucoseinfusion mit einer Abnahme um mehr als 40 %.

Verbindliche Aussagen über Konzentrationsverläufe der Serumharnsäure erlauben unsere Untersuchungen nicht, da alle Probanden bis 24 Stunden vor Versuchsbeginn unter Allopurinol standen.

Der Serumbilirubingehalt wurde nur von Xylit nennenswert verändert. Er stieg von 0,4 mg/dl auf 0,8 mg/dl, jedoch mit rascher Normalisierung nach Infusionsende.

Bei allen verabreichten Substanzen registrierten wir im Infusionszeitraum ein Absinken des anorganischen Serumphosphates, wobei dieser Effekt bei den essentiellen Aminosäuren am stärksten und annaltendsten war.

Der Fettstoffwechsel wurde von keiner der verabreichten Lösungen relevant beeinflußt.

Insgesamt zeigten sich bei der von uns gewählten Dosierung und Versuchszeit keine negativen Stoffwechselwirkungen der Zuckeraustauschstoffe. Andererseits erwies sich die alleinige Glucosegabe als problematisch, so daß sich die kombinierte Verabreichung mit "Ersatzzuckern" anbietet. Sofern die im Akutversuch gewonnenen Befunde auch für die chronische Medikation repräsentativ sind, müßte die Energiebedarfsdeckung mit einer Mischlösung leicht durchführbar sein und die geringsten Komplikationen zur Folge haben.

6.0 A N H A N G

Tabellen und Abbildungen

	Harnsäure (mg/dl)		Lactat (mMol/l)		Pyruvat (mMol/l)		Glucose (mg/dl)		LDH (U/l)	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	7,9 ± 3,0	1,3	0,8 ± 0,1	0,06	0,05 ± 0,01	0,006	91,1± 8,7	3,9	267,6±111,9	53,6
60min	8,1 ± 3,0	1,3	1,0 ± 0,1	0,05	0,06 ± 0,02	0,007	274,8± 49,4	22,1	221,6±128,9	57,7
120min	8,0 ± 2,7	1,2	1,1 ± 0,2	0,09	0,06 ± 0,02	0,007	309,2± 71,4	31,9	158,6± 4,2	19,8
240min	7,9 ± 2,4	1,1	1,2 ± 0,2	0,08	0,07 ± 0,03	0,011	321,6±138,4	61,9	162,2± 78,6	35,2
300min	8,0 ± 2,4	1,1	1,4 ± 0,3	0,15	0,06 ± 0,01	0,006	182,8±154,1	68,9	168,0± 62,6	28,0
480min	8,0 ± 2,6	1,2	1,1 ± 0,4	0,16	0,05 ± 0,02	0,010	78,8± 25,2	11,3	179,6± 64,4	28,8

Tab. 1 : Laborchemische Parameter vor, während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von GLUCOSE sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Phosphat (mg/dl)		Cholesterin (mg/dl)		Triglyceride (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		p H	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	5,9 ± 3,3	1,5	194,3± 43,1	19,2	115 ± 57,3	25,6	0,48 ± 0,21	0,10	7,34 ± 0,1	0,03
60min	5,8 ± 3,0	1,4	182,9± 42,6	19,1	105 ± 52,3	23,4	0,49 ± 0,31	0,14	7,33 ± 0,1	0,03
120min	5,1 ± 3,3	1,5	182,3± 37,9	20,0	93 ± 48,3	21,6	0,46 ± 0,21	0,10	7,31 ± 0,1	0,02
240min	5,0 ± 3,3	1,5	173,7± 39,2	17,5	84 ± 41,3	18,5	0,46 ± 0,20	0,09	7,33 ± 0,1	0,02
300min	5,5 ± 3,6	1,6	194,4± 44,6	20,0	90 ± 29,8	13,3	0,50 ± 0,17	0,08	7,34 ± 0,1	0,02
480min	6,0 ± 3,3	1,4	198,2± 41,3	18,4	89 ± 26,6	11,9	0,50 ± 0,20	0,09	7,34 ± 0,1	0,02

Tab. 1 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von GLUCOSE sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Harnsäure (mg/dl)		Lactat (mMol/l)		Pyruvat (mMol/l)		Glucose (mg/dl)		LDH (U/l)	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	8,7 ± 2,5	1,0	1,4 ± 0,9	0,3	0,05±0,03	0,01	92,7±12,8	5,2	272,0±124,1	50,7
60min	9,1 ± 2,8	1,1	2,2 ± 0,3	0,2	0,10±0,03	0,01	95,0±20,9	8,5	243,3± 89,8	36,6
120min	9,3 ± 3,0	1,2	2,0 ± 0,7	0,3	0,08±0,02	0,01	103,7±22,3	9,1	243,3±104,3	42,6
240min	9,4 ± 3,0	1,2	1,8 ± 0,7	0,3	0,09±0,04	0,02	107,0±23,2	9,5	264,2±104,1	42,5
300min	9,3 ± 2,8	1,1	1,1 ± 0,3	0,1	0,05±0,03	0,01	91,7±22,4	9,1	256,2± 79,0	32,3
480min	9,2 ± 2,9	1,2	0,9 ± 0,2	0,1	0,04±0,02	0,01	93,3±29,5	12,1	251,5± ,3	25,5

Tab. 2 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von FRUCTOSE sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Phosphat (mg/dl)		Cholesterin (mg/dl)		Triglyceride (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		p H	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	7,5 ± 2,2	0,9	193,4± 53,1	21,7	169± 95,4	42,6	0,36±0,10	0,04	7,32 ± 0,07	0,03
60min	7,5 ± 2,5	1,0	197,9± 48,3	19,7	168±102,4	45,8	0,42±0,17	0,07	7,29 ± 0,07	0,04
120min	7,5 ± 2,4	1,0	197,4± 51,0	20,8	164±100,3	44,9	0,43±0,13	0,05	7,31 ± 0,06	0,03
240min	7,2 ± 2,3	0,9	200,0± 59,4	24,3	166±107,9	48,2	0,48±0,30	0,12	7,30 ± 0,09	0,04
300min	7,5 ± 2,1	0,9	192,3± 78,2	31,9	180±107,9	48,3	0,48±0,36	0,15	7,30 ± 0,08	0,03
480min	7,9 ± 2,5	1,0	208,2± 71,5	29,2	182±106,7	47,8	0,39±0,10	0,04	7,33 ± 0,10	0,04

Tab. 2 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von FRUCTOSE sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Harnsäure (mg/dl)		Lactat (mMol/l)		Pyruvat (mMol/l)		Glucose (mg/dl)		LDH (U/l)	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	6,2 ± 1,1	0,5	1,2 ± 0,5	0,2	0,07 ± 0,04	0,02	86,8±17,2	7,8	137,5± 51,0	22,8
60min	6,5 ± 0,9	0,4	1,5 ± 0,6	0,3	0,04 ± 0,04	0,02	102,0±25,4	11,3	152,6± 50,2	22,4
120min	6,5 ± 1,0	0,4	1,9 ± 0,9	0,4	0,04 ± 0,05	0,02	107,2±26,9	12,0	133,8± 48,8	21,8
240min	6,7 ± 1,0	0,5	2,1 ± 1,3	0,6	0,04 ± 0,02	0,01	91,0±17,4	8,7	147,8± 68,5	34,3
300min	6,8 ± 1,0	0,5	2,0 ± 1,2	0,6	0,04 ± 0,02	0,01	97,5±10,0	10,0	162,3± 68,1	34,1
480min	6,8 ± 0,9	0,5	2,1 ± 1,4	0,7	0,06 ± 0,03	0,01	108,3±16,4	8,2	164,8± 74,3	37,1

Tab. 3 : Laborchemische Parameter vor, während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von XYLIT sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Phosphat (mg/dl)		Cholesterin (mg/dl)		Triglyceride (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		p H	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	5,8 ± 1,1	0,5	214,0± 81,6	36,5	157 ± 73,5	32,9	0,41 ± 0,1	0,06	7,28±0,04	0,02
60min	5,3 ± 0,7	0,3	208,8± 71,6	32,0	157 ± 70,4	31,5	0,33 ± 0,1	0,06	7,29±0,06	0,03
120min	4,6 ± 1,0	0,4	199,1± 69,7	31,2	158 ± 58,9	26,3	0,65 ± 0,5	0,22	7,30±0,11	0,05
240min	4,3 ± 0,9	0,4	185,8± 75,1	37,6	140 ± 40,2	20,1	0,80 ± 0,5	0,24	7,31±0,08	0,04
300min	4,6 ± 0,9	0,4	185,3± 69,3	34,6	145 ± 59,2	29,6	0,54 ± 0,1	0,06	7,31±0,08	0,04
480min	5,4 ± 1,5	0,7	175,7± 45,1	22,6	161,3± 55,7	27,9	0,49 ± 0,2	0,08	7,33±0,10	0,05

Tab. 3 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von XYLIT sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Harnsäure (mg/dl)		Lactat (mMol/l)		Pyruvat (mMol/l)		Glucose (mg/dl)		LDH (U/l)	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	8,0 ± 2,1	0,8	1,1 ± 0,6	0,2	0,06±0,02	0,01	94,0± 14,3	5,8	195,7±112,0	45,7
60min	9,1 ± 3,0	1,2	2,7 ± 1,4	0,6	0,09±0,04	0,02	125,3± 35,0	14,3	165,5± 70,1	28,6
120min	8,8 ± 2,4	0,9	2,2 ± 0,8	0,3	0,08±0,03	0,01	132,4± 46,8	19,1	168,8± 68,9	28,1
240min	8,9 ± 2,4	1,0	2,5 ± 1,2	0,5	0,07±0,03	0,01	135,0± 28,9	11,8	195,[illegible],5	38,6
300min	8,7 ± 2,0	0,8	1,4 ± 0,9	0,4	0,06±0,04	0,02	89,3± 36,4	14,8	178,2± 86,6	35,3
480min	8,9 ± 2,2	0,9	1,3 ± 0,8	0,3	0,06±0,03	0,01	98,3± 20,1	8,2	182,8± 70,1	28,6

Tab. 4 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von GLX-Gemisch sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Phosphat (mg/dl)		Cholesterin (mg/dl)		Triglyceride (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		p H	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	4,5 ± 1,2	0,5	208,6± 70,6	28,9	170,0± 82,2	33,5	0,39 ± 0,1	0,03	7,39 ± 0,03	0,02
60min	3,9 ± 1,2	0,5	194,9± 61,8	25,2	153,3± 83,4	34,1	0,45 ± 0,2	0,06	7,39 ± 0,04	0,02
120min	3,9 ± 1,2	0,5	197,3± 60,0	24,5	141,7± 71,7	29,3	0,41 ± 0,2	0,10	7,38 ± 0,06	0,03
240min	4,3 ± 2,3	1,0	194,3± 58,6	23,9	132,5± 53,3	21,7	0,40 ± 0,1	0,03	7,38 ± 0,09	0,04
300min	3,8 ± 0,6	0,2	199,2± 67,8	27,7	112,5± 28,4	11,6	0,36 ± 0,1	0,06	7,39 ± 0,06	0,03
480min	4,5 ± 1,1	0,4	203,6± 68,3	27,9	116,7± 30,6	12,5	0,47 ± 0,1	0,06	7,40 ± 0,07	0,03

Tab. 4 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von GLX-Gemisch sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Harnsäure (mg/dl)		Lactat (mMol/l)		Pyruvat (mMol/l)		Glucose (mg/dl)		LDH (U/l)	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	7,3 ± 3,5	1,7	1,2 ± 0,5	0,2	0,07±0,02	0,01	76,8±10,7	4,8	177,4± 64,7	28,9
60min	7,3 ± 3,1	1,4	1,1 ± 0,5	0,2	0,06±0,01	0,01	80,0± 7,5	3,3	219,4±102,0	45,6
120min	7,5 ± 3,5	1,5	1,0 ± 0,5	0,2	0,06±0,03	0,01	79,2±11,5	5,1	202,4± 86,0	38,5
240min	7,4 ± 3,3	1,5	1,2 ± 0,9	0,4	0,07±0,05	0,02	89,2±15,7	7,0	190,8± 68,4	30,6
300min	7,5 ± 3,2	1,4	1,0 ± 0,4	0,2	0,05±0,02	0,01	88,0±14,2	7,1	202,4± 94,7	24,5
480min	7,4 ± 3,1	1,4	1,1 ± 0,5	0,2	0,06±0,03	0,01	94,4±16,6	7,4	194,6± 84,6	37,8

Tab. 5 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von EAS sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

	Phosphat (mg/dl)		Cholesterin (mg/dl)		Triglyceride (mg/dl)		Bilirubin (mg/dl)		p H	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	6,1 ± 3,0	1,3	183,3± 19,0	8,5	148 ±65,6	29,4	0,54 ± 0,4	0,21	7,40 ± 0,04	0,02
60min	5,6 ± 3,4	1,5	175,4± 42,7	19,1	141 ±50,4	22,4	0,46 ± 0,3	0,14	7,40 ± 0,04	0,02
120min	4,6 ± 1,5	0,7	177,6± 49,9	22,3	141 ±54,1	24,2	0,48 ± 0,4	0,17	7,40 ± 0,06	0,02
240min	4,4 ± 0,7	0,3	178,2± 41,6	18,6	145 ±55,6	24,8	0,52 ± 0,4	0,17	7,40 ± 0,03	0,01
300min	4,9 ± 1,3	0,6	189,1± 52,9	23,7	146 ±62,5	27,9	0,52 ± 0,4	0,19	7,43 ± 0,03	0,02
480min	4,8 ± 0,7	0,3	189,3± 50,2	22,5	150 ±64,3	28,8	0,60 ± 0,4	0,19	7,41 ± 0,05	0,02

Tab. 5 : Laborchemische Parameter vor,während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von EAS sowie 4-stündiger Nachbeobachtungsperiode.

Quotient Lactat/Pyruvat bei Infusion von:										
	Xylit 0,3g/kg/h		Glucose 0,6g/kg/h		Fructose 0,5g/kg/h		GLX 0,7g/kg/h		EAS 0,06g/kg/h	
Zeit	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM	M ± s.d.	± SEM
0	18,05± 2,77	1,24	16,03± 6,66	2,98	18,97±10,33	4,62	16,76± 3,22	1,31	17,25± 5,51	2,47
60 min	50,22±17,66	8,83	17,38± 5,60	2,51	25,47± 9,08	4,06	30,58±12,66	5,17	21,63± 9,78	4,80
120 min	62,03±38,38	17,16	19,13± 2,93	1,31	29,69±12,97	5,80	31,98±11,90	4,86	17,44± 8,39	3,75
240 min	52,93±14,14	7,06	23,09±14,37	6,42	23,37±10,73	4,80	40,96±18,51	7,56	17,98± 7,02	3,14
300 min	44,67± 5,14	2,57	24,79±11,37	5,09	35,45±23,75	10,62	28,53±10,04	4,10	22,36 ± ,00	4,03
480 min	31,57±12,33	6,17	28,09±22,23	9,84	48,85±62,3	27,9	22,24± 6,88	2,81	24,02±10,41	4,65

Tab. 6 : Quotient Lactat/Pyruvat vor, während und nach 4-stündiger kontinuierlicher Infusion von Xylit, Glucose, Fructose, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren (EAS).

Zeichenerklärung zu den Abbildungen 1 - 8:

G = Glucose (40 %; 0,6g/kg/Std.)

L = Laevulose (40 %; 0,5g/kg/Std.)

X = Xylit (40 %; 0,3g/kg/Std.)

GLX = Glucose-Laevulose-Xylit-Mischlösung (24 %; 0,7g/kg/Std.)

EAS = essentielle Aminosäuren und Histidin (0,06g/kg/Std.)

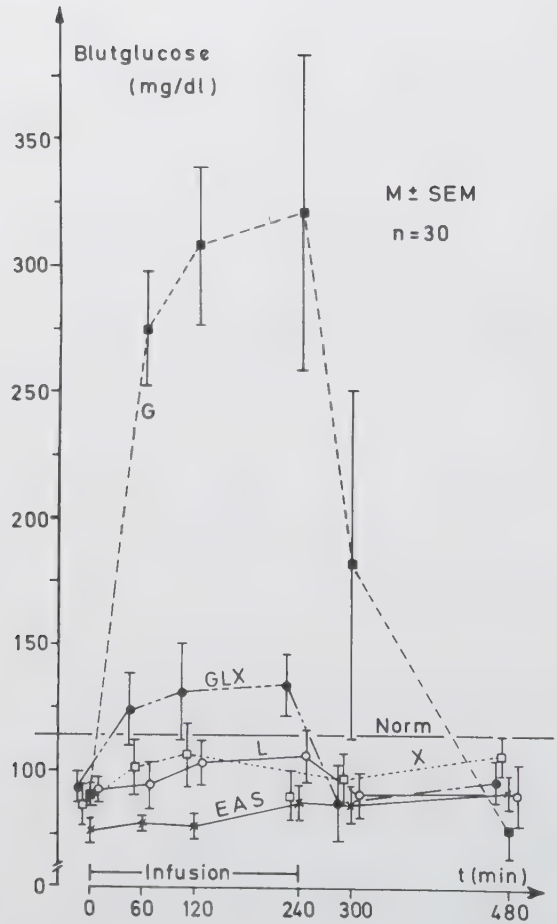

Abb. 1: Konzentration der Glucose im Blut vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

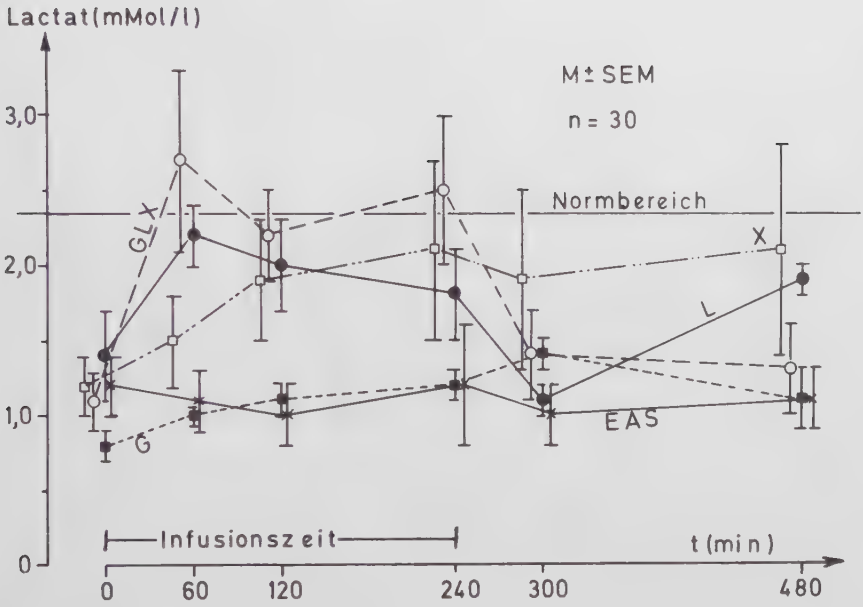

Abb. 2: Konzentration des Lactats im Blut vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

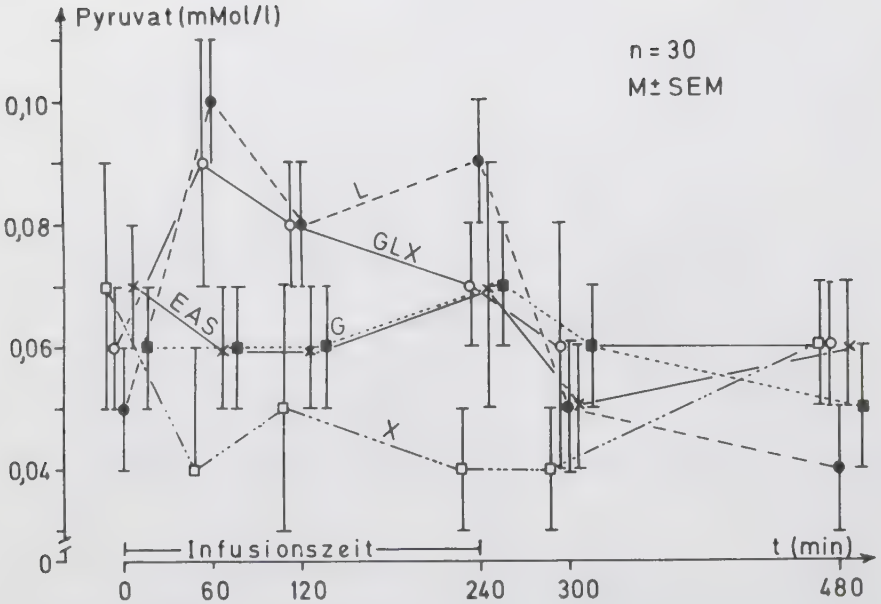

Abb. 3: Konzentration des Pyruvats im Serum vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

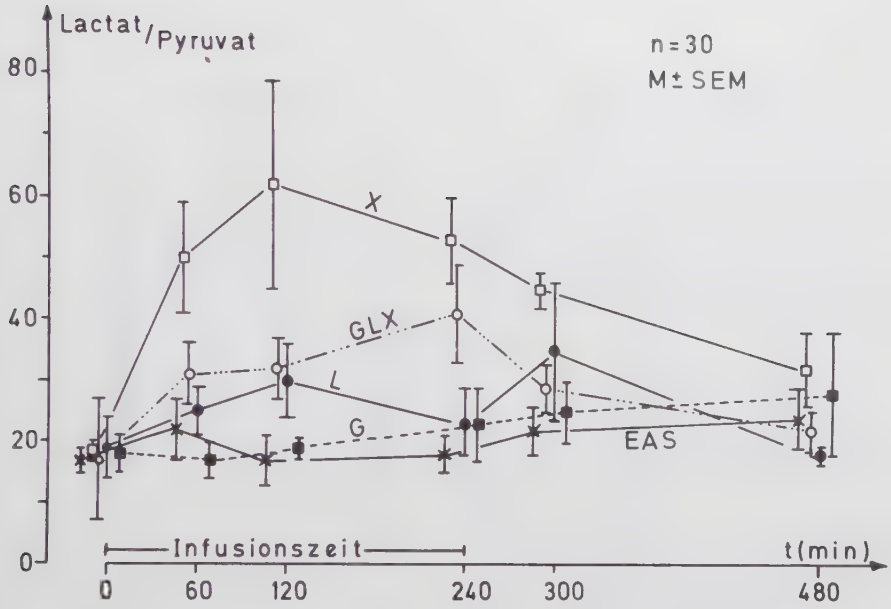

Abb. 4: Lactat-Pyruvat-Quotient vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

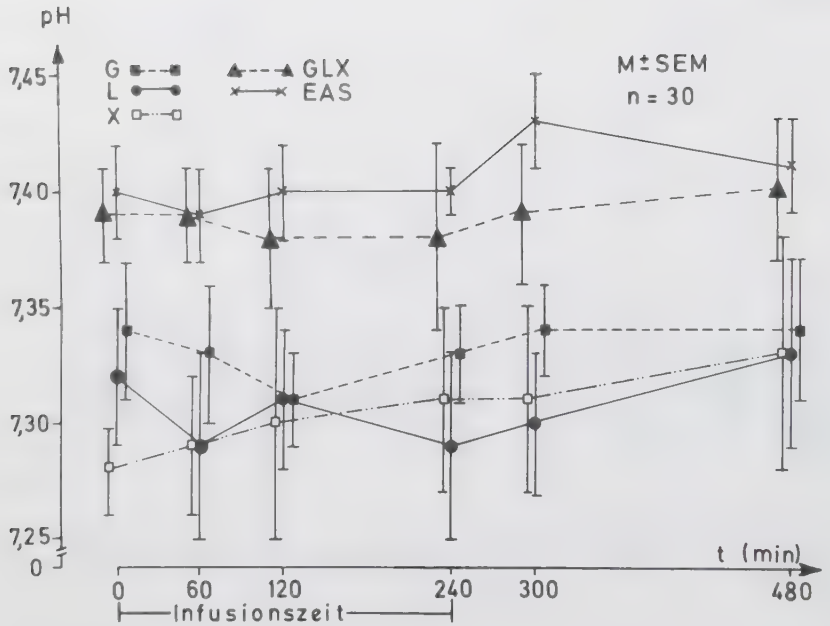

Abb. 5: Venöser Blut-pH-Wert vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

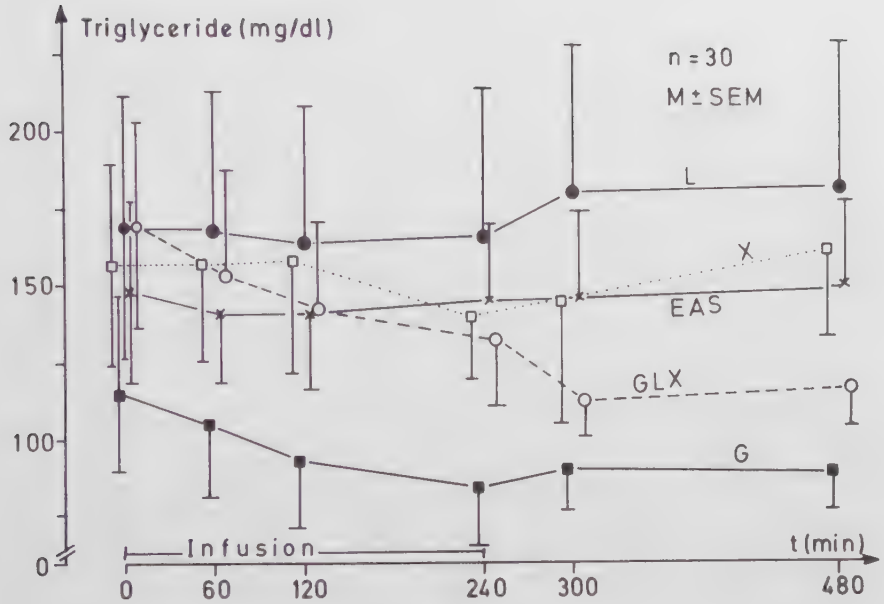

Abb. 6: Konzentration der Serumtriglyceride vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

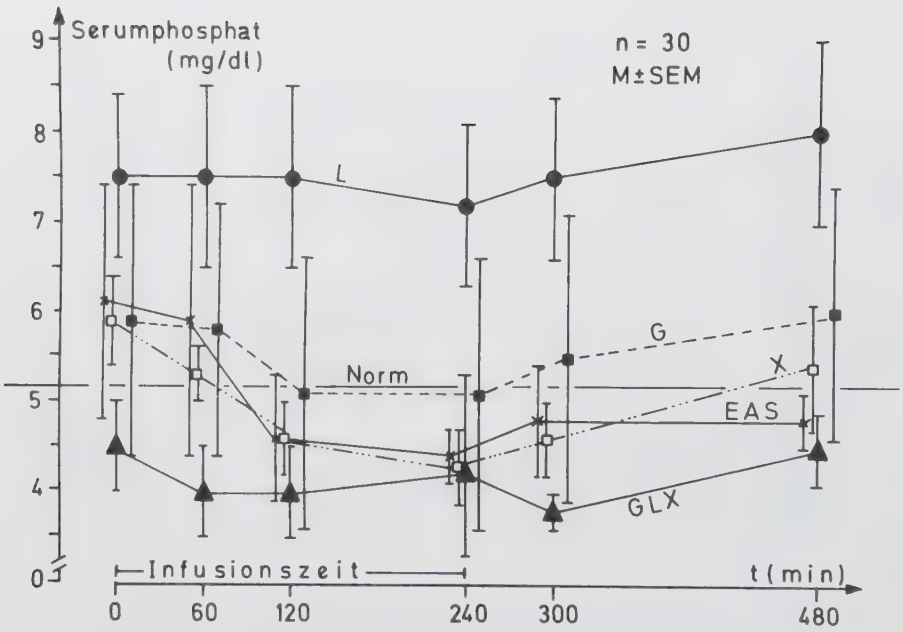

Abb. 7: Konzentration des anorganischen Phosphats im Serum vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

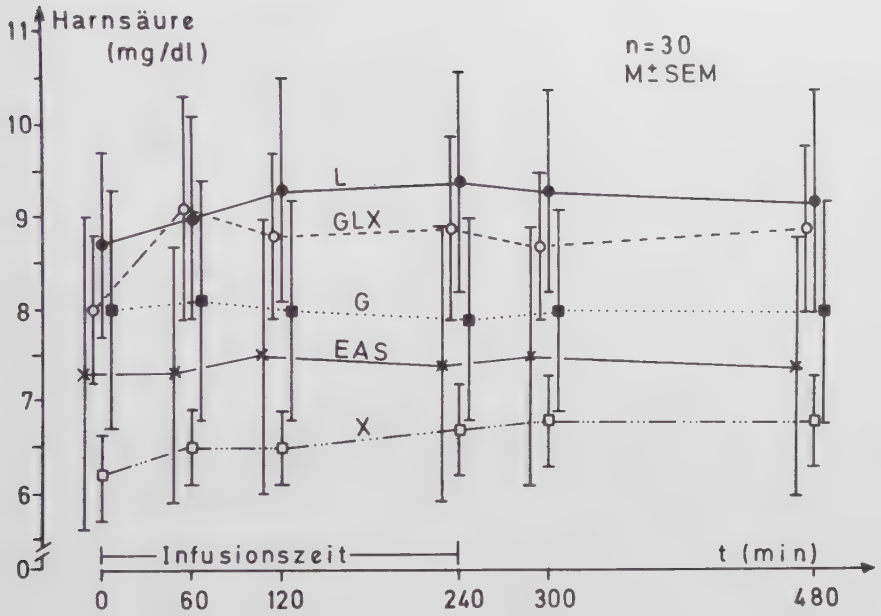

Abb. 8: Konzentration der Harnsäure im Serum vor, während und nach vierstündigen Infusionen von Glucose, Laevulose (= Fructose), Xylit, GLX-Mischlösung und essentiellen Aminosäuren

Besonderen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. med. A. Heidland für die Überlassung des Themas, seine stete Hilfe in sachlichen Fragen und seine dauernden Bemühungen um den Fortgang der Arbeit.

Zu großem Dank bin ich Herrn Dr. med. habil. J. Kult verpflichtet, dessen Hilfe bei der Auswertung und Diskussion der erhobenen Befunde mir unerläßlich war.

Herrn Prof. Dr. med. H.A. Kühn, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die großzügige Überlassung des Arbeitsplatzes.

7.0 L I T E R A T U R

1) HENNEMANN, H.M.: Die urämische Sympathicopathie. Thieme Verlag, Stuttgart (1976).

2) KULT, J.: Einsatz von Fettemulsionen in der Nephrologie. In: Parenterale Ernährung, Deutsch-skandinavisches Symposium, Kopenhagen (1978), 137, ersch. in: Beiträge zu Infusionstherapie und Klinische Ernährung, Ed.: Reissigl, H., Bässler, K.H., Henneberg, U.

3) YOUNG, G.A., PARSONS, F.M.: Plasma and urin amino acid imbalance in chronic renal failure. Proc. EDTA 7 (1970), 130.

4) GIORDANO, C., DE SANTO, N.G., RINALDI, S., ESPOSITO, R., ACONE, D.: The role of histidine Supplementation in the treatment of uremic anaemia. Proc. EDTA (Vienna) 10, (1973), 160.

5) BERGSTRÖM, J., FÜRST, P., JOSEPHSON, B., NOREE, L.-O.: Factors affecting the nitrogen balance in chronic uremic patients receiving essential amino acids intravenously or by mouth. Nutr. Metabol. 14, Suppl. (1972), 162.

6) KULT, J., FINK, M. v., FRANK, P., HEIDLAND, A.: Bedeutung der Aminosäuresubstitution für den Proteinstoffwechsel regelmäßig dialysierter Patienten. Infusionstherapie 2 (1973), 124.

7) KULT, J., RICHTER, U., SCHEITZA, E., HENNEMANN, H., HEIDLAND, A.: Störungen im Komplementsystem bei Niereninsuffizienz und ihre Beeinflussung durch Aminosäure-Substitution. Dtsch. med. Wschr. 99, (1974), 339.

8) MONTGOMERIE, J.Z., KALMANSON, G.M., GUZE, L.B.: Leukocyte phagocytosis and serum bactericidal activity in chronic renal failure. Amer. J. med. sci. 264 (1972), 385.

9) MONTGOMERIE, J.Z., KALMANSON, G.M., GUZE, L.B.: Renal failure and infection. Medicine (Baltimore) 47, (1968), 1.

10) BOULTON-JONES, J.M., VICK, R., CAMERON, J.S., BLACK, P.J.: Immune response in uremia. Clin. Nephrol. 1 (1973), 351.

11) KULT, J., RÖCKEL, A., HENNEMANN, H., HEIDLAND, A.: Bedeutung der L-Histidinsubstitution für den Proteinstoffwechsel (Transferrin und Komplementsystem) und die renale Anaemie bei chronisch terminaler Niereninsuffizienz. Med. Klin. 69, (1974), 1845.

12) KULT, J., RICHTER, U., RÖCKEL, A., HEIDLAND, A.: Die Bedeutung der Aminosäuresubstitution bei chronisch intermittierender Hämodialysebehandlung. Nieren- und Hochdruckkrankheiten I, (1974), 6.

13) KULT, J., HEIDLAND, A.: Dosierungs- und Anwendungsrichtlinien für die intravenöse Zufuhr von Nährstoffen bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Klin. Anästh. u. Intensivth. 7, (1975), 175.

14) EK, J., HULTMANN, E.: Determination of Glucose and Laevulose in Body-Fluids. Nature 181 (1958), 780.

15) LAUDAHN, G.: Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. Klin. Wschr. 37 (1959), 850.

16) LANDON, J., FAWCETT, J.K., WYNN, V.: Blood pyruvate concentration measured by a specific method in control subjects. J. clin. Path. 15, (1962), 579.

17) EMPFEHLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE. Z.Klin.Chem.u.Klin. Biochem. 8 (1970), 658 und 10 (1972), 182.

18) RAND, R.N., DI PASQUA, A.: A new diazo method for the determination of Bilirubin. Clin. chem. 8 (1962), 570.

19) FISKE, C.H., SUBBAROW, Y.: The colorimetric determination of phosphorus. J. Biol. Chem. 66 (1925), 375.

20) FOLIN, O., DENIS, W: On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as calor reagents. J. Biol. Chem. 12 (1912), 239.

21) EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44 (1966), 262.

22) LIEBERMANN, C.: Über das Oxychinoterpen. Ber. Dtsch. chem. Ges. 18 (1885), 1803.

23) BURCHARD, H.: Inaug.-Diss. Rostock (1889).

24) MATZKIES, F.: Utilisation von Kohlehydraten nach parenteraler Zufuhr. 28. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Erlangen (1973).

25) BERG, G., MATZKIES, F., BICKEL, H.: Dosierungsgrenzen bei der Infusion von Glucose, Sorbit, Fructose, Xylit und deren Mischungen. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 633.

26) FÖRSTER, H.: Grundlagen für die Verwendung der drei Zuckeraustauschstoffe Fructose, Sorbit und Xylit. Medizin und Ernährung 1 (1972), 7, Thieme Verlag, Stuttgart.

27) BÄSSLER, K.H.: Die Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung. Z. Ernährungsw., Suppl. 10 (1971), 57.

28) LUKE, R.G., DINWOODIE, A.J., LINTON, A.L., KENNEDY, A.C.: Fructose and glucose tolerance in uremia. J. Lab. Clin. Med. 64 (1964), 731.

29) SCHMID, G. in KULT, J., HEIDLAND, A: Dosierungs- und Anwendungsrichtlinien für die intravenöse Zufuhr von Nährstoffen bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Klin. Anaesth. u. Intensivth. 7 (1975), 175.

30) BALESTRI, P.L., BIAGINI, M., RINDI, P., GIOVANETTI, S.: Uremic toxins. Arch. intern. Med. 126 (1970), 843.

31) CERLETTI, J.M., ENGBRING, H.H.: Azotemia and glucose intolerance. Ann. intern. Med. 66, (1967), 1097.

32) FÖRSTER, H., ZAGEL, D.: Stoffwechseluntersuchungen während und im Anschluß an Dauerinfusionen von Glucose und von Zuckeraustauschstoffen. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1300.

33) FÖRSTER, H., HASLBECK, M., MEHNERT, H.: Zur Bedeutung der Kohlehydrate in der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie 3 (1973/74), 199.

34) FÖRSTER, H., HELLER, L., HELLMUND, U.: Stoffwechseluntersuchungen bei kontinuierlicher Dauerinfusion von Glucose, Fructose und Xylit über 4 Stunden. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 1723.

35) HEUCKENKAMP, P.U.: Kohlenhydrate-Teilaspekte der Energieversorgung. In: Parenterale Ernährung, Deutsch-skandinavisches Symposium, Kopenhagen (1978), 3, ersch. in: Beiträge zu Infusionstherapie und klinische Ernährung. Ed.: Reissigl, H., Bässler, K.H., Henneberg, U.

36) RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N., NEWSHOLME, E.A.: The glucose fatty-acid cycle. Lancet (1963), 785.

37) ANDERSON, G., BROHULT, J., STERNER, G.: Increasing metabolic acidosis following fructose infusion in two children. Acta paediat. scand. 58 (1969), 301.

38) BERGSTRÖM, J., HULTMAN, E., ROCH-NORLUND, A.E.: Lactic acid accumulation in connection with fructose infusion. Acta med. scand. 184 (1968), 359.

39) HEUCKENKAMP, P.U., ZÖLLNER, N.: The comparative metabolism of carbohydrates administered intravenously. Nutrit. Metab. 14 (1972), 58.

40) WOODS, H.F., ALBERTI, G.M.: Dangers of intravenous fructose. Lancet 1 (1972), 354.

41) KELLER, U., FROESCH, E.R.: Vergleichende Untersuchungen über den Stoffwechsel von Xylit, Sorbit und Fruktose beim Menschen. Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 1017.

42) FÖRSTER, H., MEYER, E., ZIEGE, M.: Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach hochdosierten Infusionen von Sorbit, Xylit und Fruktose. Klin. Wschr. 48 (1970), 878.

43) FÖRSTER, H., MEHNERT, H.: Fructose induced hyperuricemia. Lancet II (1967), 1205.

44) BODE, Ch., SCHUMACHER, H., GOEBELL, H., ZELDER, O., PELZEL, H.: Fructose induced depletion of liver adenine nucleotides in man. Horm. Metab. Res. 3 (1971), 289.

45) RAIVO, K.O., KEKOMÄKI, M.P., MÄENPÄÄ, P.H.: Depletion of liver adenine nucleotides induced by d-fructose. Biochem. Pharmacol. 18 (1969), 2615.

46) COLES, G.A.: Body composition in chronic renal failure. Quart. J. Med. N.S. 39 (1972), 25.

47) BÄSSLER, K.H., FINGERHUT, M., CZOK, G.: Hemmung der Fettsäureoxydation als ein Faktor bei der antiketogenen Wirkung von Zuckern und Polyalkoholen. Klin. Wschr. 44 (1966), 899.

48) SCHULTIS, K., GESER, C.A.: Klinische Untersuchungen über die Anwendung von Kohlenhydraten bei Stresszuständen. In: Anaesthesiologie und Wiede lebung, 31 (1968), 30.

49) HÄRICH, B.: Der Einfluß der Fettemulsion Intralipid 20 % auf die Atemfunktion im randomisierten Versuch. In: Parenterale Ernährung, Deutsch-skandinavisches Symposium, Kopenhagen (1978), 76, ersch. in: Beiträge zu Infusionstherapie und Klinische Ernährung. Ed.: Reissigl, H., Bässler, K.H., Henneberg, U.

50) EYRICH, K., BRAUN-HEINE, A., HEINE, W.-D.: Parenterale Ernährung bei Intensivpatienten. In: Parenterale Ernährung, Deutsch-skandinavisches Symposium, Kopenhagen (178), 94, ersch. in: Beiträge zu Infusionstherapie und Klinische Ernährung. Ed.: Reissigl, H., Bässler, K.H., Henneberg, U.

Lebenslauf

Am 5. Januar 1950 wurde ich als erste von zwei Töchtern des Oberamtsrates Josef Koch und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Wagner, in Weißenburg/Bay. geboren.

In meiner Geburtsstadt besuchte ich von 1956 bis 1960 die Volksschule, anschließend das Gymnasium, wo ich am 28. Juni 1969 mein Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1970 begann ich das Medizinstudium in Würzburg, bestand dort im Oktober 1973 das Physikum und in September 1977 das Staatsexamen.

Vom 1. Dezember 1977 bis 31. Dezember 1978 absolvierte ich die Medizinalassistentenzeit. Seit 5. Februar 1979 besitze ich die Approbation. Die internistische Facharztausbildung begann ich am 1. April 1979 in Düsseldorf. Seit November 1976 bin ich mit dem Juristen Dr. Hans H. Wohlgemuth verheiratet.

Ursula Wohlgemuth

Druckerei A. Staudenraus Würzburg